



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 41 353 A 1**

⑤① Int. Cl. 5:
C 07 F 15/00
A 61 K 31/28

⑳ Aktenzeichen: P 40 41 353.5
㉑ Anmeldetag: 21. 12. 90
㉒ Offenlegungstag: 25. 6. 92

DE 40 41 353 A 1

㉑ Anmelder:
Keppler, Bernhard K., Dr.Dr., 6830 Schwetzingen, DE

㉒ Erfinder:
gleich Anmelder

⑤④ Antineoplastisch wirkende Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel

⑤⑦ Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin A Ammoniak oder ein Mono- oder ein Di-C1-C4-aminoalkan, wobei die Aminogruppe sowohl mit einem als auch mit zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, oder ein Mono- oder ein Di-C5-C7-aminocycloalkan und X ein mit ein oder mehreren, bevorzugt aber mit 1-4 Carboxylgruppen bzw. deren Anionen substituierter Kronenether bedeuten, zeigen eine dem Cisplatin zumindest gleichwertige tumorhemmende Wirksamkeit bei geringerer Toxizität. Gleichzeitig ist ihre Wasserlöslichkeit bedeutend größer als die von Cisplatin, was ihre therapeutische Verwendung sehr erleichtert. Diese Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen sind daher für die Behandlung von Krebskrankheiten sehr geeignet.

DE 40 41 353 A 1

Beschreibung

Technisches Gebiet

Die Erfindung bezieht sich auf antineoplastisch wirkende Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel.

Stand der Technik

Kürzlich wurde ein die Komplexverbindung cis-Diamindichloroplatin(II) enthaltendes Arzneimittel als Chemotherapeutikum gegen Krebs in den Handel gebracht. Diese unter dem International Nonproprietary Name (INN) Cisplatin bekannte Verbindung hat sich als äußerst potentes Antitumormittel, insbesondere bei der Behandlung von Hodentumoren, aber auch z. B. von Eierstocktumoren und kleinzelligen Bronchialkarzinomen erwiesen. Nachteilig an Cisplatin ist seine relativ große Toxizität. Besonders gravierend sind seine Nephrotoxizität, Myelotoxizität, sowie seine zu bleibenden Gehörschäden führende Wirkung.

Es wurden in letzter Zeit zahlreiche andere Platin-komplexe (DE-OS 24 45 418, DE-OS 28 37 237, DE-OS 26 26 559, DE-OS 25 39 179) und Komplexverbindungen anderer Übergangsmetalle als cytostatisch wirkende Mittel vorgeschlagen.

Beschreibung der Erfindung

Überraschend wurde nun gefunden, daß Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin A Ammoniak oder ein Mono- oder ein Di-C1-C4-aminoalkan, wobei die Aminogruppe sowohl mit einem als auch mit zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, oder ein Mono- oder ein Di-C5-C7-aminocycloalkan und X ein mit ein oder mehreren, bevorzugt aber mit 1-4 Carboxylgruppen bzw. deren Anionen substituierter Kronenether bedeuten, eine dem Cisplatin zumindest gleichwertige tumorhemmende Wirksamkeit bei geringerer Toxizität aufweisen. Gleichzeitig ist ihre Wasserlöslichkeit bedeutend größer als die von Cisplatin, was ihre therapeutische Verwendung sehr erleichtert. Diese Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen sind daher für die Behandlung von Krebskrankheiten sehr geeignet.

Unter Alkylgruppen wird ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei geradkettige Alkylreste bevorzugt sind.

Unter Kronenethercarbonsäure-Verbindungen werden Kronenether verstanden, die mit Carboxylgruppen bzw. deren Anionen substituiert sind.

Unter Kronenether werden die zyklischen Polymere von Ethylenglykol $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$, deren Benzo-substituierte Derivate und Thiaanaloga verstanden sowie auch solche, in denen die enge der Alkylengruppen variiert und/oder solche, in denen die Ethersauerstoffatome teilweise oder ganz durch Stickstoffatome ersetzt sind und/oder solche, die heteroaromatische Systeme, wie z. B. Pyridin-, Furan- oder Thiophen-Ringe, umfassen.

Bevorzugt werden unter Kronenethercarbonsäure-Verbindungen 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecancarbonsäure-Verbindungen bzw. deren Anionen, beson-

ders bevorzugt aber 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecanmono-, bis-, tris- und tetracarbonsäuren oder deren Anionen verstanden.

Gegenstand der Erfindung sind daher die neuen Platinkomplexe der vorstehenden Formel I, worin A und X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und sie enthaltende Arzneimittel, insbesondere solche zur Behandlung von Krebskrankheiten.

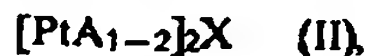
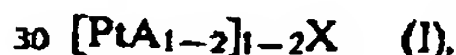
Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Platinkomplexe der allgemeinen Formel I, worin A Ammoniak oder ein Mono- oder ein Di-C1-C4-aminoalkan oder ein Mono- oder ein Di-C5-C7-aminocycloalkan und X 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecancarbonsäure-Verbindungen bzw. deren Anionen, bevorzugt aber 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecanmono-, bis-, tris- oder tetracarbonsäure und/oder deren Anionen bedeuten.

Besonders bevorzugt sind die Komplexe der allgemeinen Formel II,



worin A Ammoniak, Ethylendiamin, 1,2-Diaminocyclohexan, Isopropylamin, und X 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäure bzw. deren Anion bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Platinkomplexe der allgemeinen Formeln I und II,



worin A und X die oben beschriebenen Bedeutungen zukommen, dadurch gekennzeichnet, daß man Platinverbindungen der allgemeinen Formel $(\text{PtA}_{1-2})(\text{Halogen})_2$, wobei als Halogen Chlorid, Bromid, Iodid, vorzugsweise aber Chlorid zum Einsatz kommt, nach den allgemeinen Vorschriften 1 und 2 aktiviert und mit der entsprechenden Kronenethercarbonsäure umsetzt.

Allgemeine Vorschrift 1

2 mmol der Platinverbindung $(\text{PtA}_{1-2})(\text{Halogen})_2$, als Halogen kommen Chlorid, Bromid, Iodid, bevorzugt aber Chlorid, zum Einsatz, werden in in der Regel 30 bis 50 ml Wasser suspendiert und mit einer Lösung von 2 mmol Ag_2SO_4 oder 4 mmol AgNO_3 und in der Regel 30 bis 50 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird ca. 2 bis 4 Stunden lichtgeschützt bei ca. 30 bis 50°C gerührt, danach wird die Mischung bei Raumtemperatur in der Regel zehn bis zwölf Stunden geschüttelt. Anschließend wird das Silberhalogenid abfiltriert, das Filtrat trägt man auf einen schwach basischen Ionenaustauscher auf, den man vorher mit 2%iger NaOH-Lösung aktiviert und danach neutral gewaschen hat. Man eluiert das Platinderivat mit Wasser und wäscht solange mit Wasser nach, bis der pH neutral ist. Die Lösung tropft in eine Vorlage mit einer Lösung der entsprechenden Menge Kronenethercarbonsäure-Verbindung, in der Regel 1 bis 4 mmol in etwa 20 bis 40 ml Wasser. Man erwärmt die Lösung noch eine Stunde auf 30 bis 50°C, anschließend engt man sie unter Wasserstrahlvakuum stark ein. Nach einiger Zeit, in der Regel nach ein bis zwei Tagen, falls notwendig, unter Kühlung, bildet sich ein feiner weißer Niederschlag, den man abfiltriert und unter Hochvakuum trocknet.

DE 40 41 353 A1

3

Allgemeine Vorschrift 2

2 mmol der Platinverbindung (PtA_{1-2}) (Halogen)₂ als Halogen kommen Chlorid, Bromid, Iodid, bevorzugt aber Chlorid, zum Einsatz, werden in in der Regel 30 bis 50 ml Wasser suspendiert und mit 2 mmol Ag_2SO_4 oder 4 mmol AgNO_3 versetzt. Die Mischung wird ca. 2 bis 4 Stunden lichtgeschützt bei ca. 30 bis 50°C gerührt und anschließend bei Raumtemperatur in der Regel 10 bis 12 Stunden geschüttelt. Das ausgefallene AgCl wird abfiltriert. Das Filtrat gibt man zu einer Lösung der entsprechenden Menge Kronenethercarbonsäure-Verbindung, in der Regel 1 bis 4 mmol, in etwa 20 bis 40 ml Wasser gelöst, und rührt 1 Stunde lichtgeschützt bei 30 bis 50°C. Anschließend engt man die Lösung stark ein. Nach einiger Zeit, in der Regel nach ein bis zwei Tagen, falls notwendig, unter Kühlung, bildet sich ein feiner weißer Niederschlag, den man absaugt und unter Hochvakuum trocknet.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Herstellung von Arzneimitteln mit Platinkomplexen der allgemeinen Formeln I und II, worin A und X die oben beschriebenen Bedeutungen zukommen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden vor allem intravenös, aber auch intraperitoneal, subkutan, rektal oder peroral verabreicht. Auch eine äußerliche Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die Komplexverbindungen als solche- oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt werden. Enthalten die neuen pharmazeutischen Zubereitungen neben dem Wirkstoff pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 0,1 bis 99,5, vorzugsweise 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamt Mischung.

Die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung können, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für die Applikation z. B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0,1 bis 500 mg, vorteilhafterweise 10 bis 200 mg und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.

Im allgemeinen erweist es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft, den oder die Wirkstoffe bei parenteraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

Wie bei der internistischen Tumorthherapie üblich, kann zur Reduzierung des Nebenwirkungsrisikos die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln kombiniert werden mit der Verabreichung anderer Cytostatika mit unterschiedlichen Wirkungsspektren. Es kann auch zweckmäßig sein, die Behandlung nach dem Prinzip der zyklischen Cytostatikatherapie durchzuführen. Hierbei wird nach jeder Behandlung eine Erholungsphase eingelegt. Man macht sich dabei die Erfahrung zunutze, daß gesundes Gewebe der meisten Organe schneller regeneriert als malignes Gewebe.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

4

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen in der Regel aus den Komplexverbindungen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses, für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z. B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Wäßrige Suspensionen können Suspendiermittel, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalkinat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z. B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycetanol, Polyoxyethylensorbitanfett-säureester, wie z. B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sowie Lecithin; Konservierungsmittel, z. B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z. B. Saccharose, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup enthalten.

Emulsionen können z. B. Oliven-, Erdnuß- oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z. B. Akaziengummi, Tragantgummi, Phosphatiden, Sorbitammonooleat, Polyoxyethylensorbitammonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare wäßrige Suspensionen, Liposomen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen, die Dispergier- oder Benetzungsmittel und/oder pharmakologisch verträgliche Verdünnungsmittel, z. B. Propylen- oder Butylenglykol, und/oder Lösungsvermittler, z. B. Tween, Cremophor oder Polyvinylpyrrolidon, enthalten.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der angegebenen Träger- oder Zusatzstoffe auch in mikroverkapselter Form formuliert werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Herstellungsbeispiele

[18-Krone-6-tetracarboxybis(diamminoplatin(II))]

Nach Vorschrift 2

Ansatz:

2 mmol cis-Diammindichloroplatin(II)
2 mmol Ag_2SO_4 oder 4 mmol AgNO_3
1 mmol 18-Krone-6-tetracarbonsäure

Elementaranalyse:

ber.: C 21.48; H 3.61; N 6.26; O 25.04; Pt 43.61;
gef.: C 21.64; H 3.72; N 5.89; Pt 42.92.

[18-Krone-6-tetracarboxybis(cis-cyclohexan-1,2-diamminoplatin(II))]

Nach Vorschrift 1

Ansatz:

2 mmol cis-Cyclohexan-1,2-diamminoplatin(II)-dichlorid
2 mmol Ag_2SO_4 oder 4 mmol AgNO_3
1 mmol 18-Krone-6-tetracarbonsäure

Elementaranalyse:

ber.: C 32.00; H 4.22; N 5.33; O 21.31; Pt 37.13;
 gef.: C 32.12; H 4.76; N 5.16; Pt 36.74.

[18-Krone-6-tetracarboxybis(ethylendiamin)platin(II)] 5

Nach Vorschrift 2

Ansatz:

2 mmol Dichloroethylendiaminplatin(II) 10
 2 mmol Ag₂SO₄ oder 4 mmol AgNO₃
 1 mmol 18-Krone-6-tetracarbonsäure

Elementaranalyse:

ber.: C 25.37; H 3.83; N 5.92; O 23.66; Pt 41.21; 15
 gef.: C 25.81; H 3.45; N 5.85; Pt 41.63.

[18-Krone-6-tetracarboxybis(bis(isopropylamin)platin(II))] 20

Nach Vorschrift 1

Ansatz:

2 mmol cis-Dichlorobis(isopropylamin)platin(II) 25
 2 mmol Ag₂SO₄ oder 4 mmol AgNO₃
 1 mmol 18-Krone-6-tetracarbonsäure

Elementaranalyse:

ber.: C 31.64; H 5.31; N 5.27; O 21.07; Pt 36.71; 30
 gef.: C 31.60; H 5.29; N 5.28; Pt 36.65.

Die bei der Herstellung verwendeten Platin-Ausgangssubstanzen werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt, wie z. B. H.D. Drew, J. Chem. Soc. 2328/31 (1932); Kidani et al., J. Med. Chem. 21, 1315 (1978); S.C. Dhara, Indian J. Chem. 8, 193 (1970). 35

Pharmakologie

P 388 Leukämie-Modell 40

Ca. 4 Wochen alten, 18 bis 25 g schweren weiblichen BDF₁-Mäusen werden ca. 106 P 388-Leukämiezellen in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal (i.p.) übertragen. Die Leukämie wird auf DBA/2-Mäusen in Passage gehalten. Die Leukämiezellen werden frisch getöteten Tieren unmittelbar vor der Transplantation entnommen. Beim Überimpfen werden die Tiere randomisiert. Pro Dosierung werden 6 Mäuse verwendet. Die Anzahl der Kontrollgruppen (unbehandelte Tiere) wird so gewählt, daß sie in etwa der Quadratwurzel aus der Gesamtzahl der Gruppen entspricht. Die Substanzen werden als wäßrige Lösungen, falls notwendig unter Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern, beispielsweise Cremophor EL®, jeweils am Tag 1 bis zum Tag 9 nach der Transplantation täglich intraperitoneal, oder unter Benutzung anderer Therapieschemata, am Tag 1, 5 und 9 appliziert. 45 50 55

Unter diesen experimentellen Bedingungen zeigten die wie vorstehend aufgeführt synthetisierten Verbindungen eine dem Cisplatin zumindest gleichwertige Wirksamkeit bei deutlich verminderter Toxizität. 60

Patentansprüche

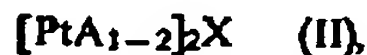
1. Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I 65



worin A Ammoniak oder ein Mono- oder ein Di-C1-C4-aminoalkan, wobei die Aminogruppe sowohl mit einem als auch mit zwei Alkylgruppen substituiert sein kann, oder ein Mono- oder ein Di-C5-C7-aminocycloalkan und X ein mit ein oder mehreren, bevorzugt aber mit 1-4 Carboxylgruppen bzw. deren Anionen substituierter Kronenether bedeuten.

2. Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A Ammoniak oder ein Mono- oder ein Di-C1-C4-aminoalkan oder ein Mono- oder ein Di-C5-C7-aminocycloalkan und X 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecan-carbonsäure-Verbindungen bzw. deren Anionen, bevorzugt aber 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecan-mono-, bis-, tris- oder -tetracarbonsäure und/oder deren Anionen bedeuten.

3. Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel II,



worin A Ammoniak, Ethylendiamin, 1,2-Diaminocyclohexan, Isopropylamin, und X 1,4,7,10,13,16-Hexacyclooctadecan-2,3,11,12-tetracarbonsäure bzw. deren Anion bedeuten.

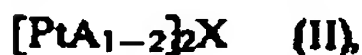
4. (18-Krone-6-tetracarboxybis(diamminoplatin(II)))

(18-Krone-6-tetracarboxybis(cis-cyclohexan-1,2-diaminoplatin(II))),

(18-Krone-6-tetracarboxybis(ethylendiamin)platin(II))),

(18-Krone-6-tetracarboxybis(bis(isopropylamin)platin(II))).

5. Verfahren zur Herstellung der Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II,



worin A und X die oben beschriebenen Bedeutungen zukommen, dadurch gekennzeichnet, daß man Platinverbindungen der allgemeinen Formel (PtA₁₋₂) (Halogen)₂, wobei als Halogen Chlorid, Bromid, Iodid, bevorzugt aber Chlorid, zum Einsatz kommt, nach den allgemeinen Vorschriften 1 und 2 aktiviert und mit der entsprechenden Kronenethercarbonsäure umsetzt.

6. Die Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Platinkomplexen mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II, worin A und X die oben beschriebenen Bedeutungen zukommen.

7. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Platinkomplexe mit Kronenethercarbonsäure-Verbindungen zur Behandlung von Krebskrankheiten.